

## НОВЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ ПРИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ ОПЛОДОТВОРЕНИИ

О.К. Доронина<sup>1</sup>, Э.Н. Дейлидко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет»

<sup>2</sup>УЗ «Городской клинический родильный дом №2»

### Реферат

**Введение:** Бесплодие в супружеских парах встречается в 15-20% случаев, что является серьезной социальной проблемой. По данным ВОЗ, эта группа пациенток является критической, оказывающей влияние на демографические показатели. Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) решает эту проблему в 30-50% случаев, так как неэффективность ЭКО может быть связана с недостаточностью эндометрия (рефрактерный эндометрий, гипоплазированный эндометрий, синдром Ашермана) и его нечувствительностью из-за перенесенного хронического субклинического эндометрита, повторных выскабливаний матки, оперативных вмешательств в связи с проведением консервативной миомэктомии, а также в связи с другими патологическими состояниями [1, 2].

**Ключевые слова:** бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), хронический эндометрит.

## NEW METHOD OF INFERTILITY TREATMENT IN CASE OF IN VITRO FERTILIZATION

O. K. Doronina, E. N. Dailidka

<sup>1</sup>Education Institution "Belarusian State Medical University"

<sup>2</sup>Health Care Institution "City clinical maternity hospital №2"

### Abstract

**Introduction:** Infertility in married couples occurs in 15-20% of cases, which is a serious social problem. According to WHO, this group of patients is critical, it is affecting demographic indicators. In vitro fertilization (IVF) solves this problem in 50% of cases, as the inefficiency of IVF may be associated with endometrium insufficiency (refractory endometrium, hypoplasia endometrium, Asherman's syndrome) and its immunity due to chronic subclinical endometritis, repeated endometrectomy, surgical interventions in connection with carrying out of conservative myomectomy, and in connection with other pathological conditions [1, 2].

**Key words:** infertility, in vitro fertilization (IVF), chronic endometritis.

Недавние исследования показали высокую распространенность у бесплодных пациентов хронического эндометрита – до 46% и взаимосвязь с рецидивирующим абортom и повторной имплантационной недостаточностью [3]. Помимо этого новыми клиническими исследованиями показано, что значительная роль в снижении вероятности успеха оплодотворения при ЭКО принадлежит эндометриозу, который также сопровождается хроническим эндометритом в 53% случаев [2]. Есть сведения о том, что хронический эндометрит как причина бесплодия был диагностирован у около 30% пациенток в повторными проблемами имплантации эмбриона после ЭКО, у 30% пациентов с необъяснимым бесплодием и у 12% пациенток с необъяснимыми повторными абортами. Увеличение количества пациенток, страдающих бесплодием, наблюдается главным образом за счет хронических эндометритов с субклиническим течением, большинство из которых являются неспецифическими, и поиск возбудителя обычно не требуется [3]. Бесплодие неясного генеза также сопровождается структурно-функциональными изме-

нениями эндометрия со снижением его рецептивности, что препятствует успешному наступлению и развитию беременности [4]. Терапия бесплодия относится к числу сложных и не решенных до конца проблем практической гинекологии, что еще более подчеркивает важность поиска современных эффективных методов лечения. Проблема лечения хронических эндометритов сохраняет свою актуальность в связи с недостаточной эффективностью существующих методов лечения, неизвестной длительностью заболевания. Несмотря на широкий спектр применяемых вариантов консервативного лечения этой патологии (антибиотики, синтетические эстроген-гестагенные препараты), эффект их остается относительно невысоким, что ограничивает или делает неэффективным применение различных методов лечения бесплодия, в том числе и вспомогательных репродуктивных технологий. Существующие консервативные методы лечения хронических эндометритов не обеспечивают полного устранения местных морфологических проявлений заболевания, не обеспечивают длительных ремиссий, требуют продолжительных сроков лечения -

иногда до 3-х курсов антибиотикотерапии. Для лечения также часто используется комплексная терапия, включающая гормональную и противовоспалительную терапию, редко - факторы роста (PedriS.e.a., 2016). Эффективного лечения этих состояний до настоящего времени не разработано [6].

Новым подходом в лечении данного заболевания представляются вновь разрабатываемые методы регенеративной медицины, из которых одним из наиболее доступных и перспективных на сегодняшний день считается применение плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов [7]. Плазма, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов (ПОРФТ) является аутологичным биотерапевтическим препаратом периферической крови, оказывающим регенеративное действие на поврежденные ткани за счет содержания факторов роста, противовоспалительных цитокинов, антимикробных субстанций [11]. При лечении эндометрита эффект заживления связывают с наличием в ПОРФТ трансформирующего ростового фактора  $\beta$  (TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 2), тромбоцитарных ростовых факторов (PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB), инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-I), эпидермального фактора роста (EGF), фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Эти факторы роста действуют синергетически, предотвращая апоптоз клеток, оказывая противовоспалительный эффект и содействуя ангиогенезу [5]. Поскольку ПОРФТ получают из аутологичной крови, то риск передачи болезней, иммуногенных реакций или рака минимизирован. В литературе имеются исследования, посвященные доказанной эффективности плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов при заживлении ран и регенерации тканей в ортопедии, стоматологической помощи, офтальмологии, реконструктивной хирургии. Исследования, проведенные на коровах, показали, что аутологичная плазма, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов, (ПОРФТ) platelet-rich plasma (PRP) вызывает восстановление рецепторов к прогестерону, пролиферацию клеток эндометрия, подавление воспаления, вызванного бактериальным эндотоксином. Сделано заключение об эффективности применения ПОРФТ для лечения эндометрита и вагинальных инфекций [8]. В клинических наблюдениях показано, что ПОРФТ оказывает лечебное действие на слизистую матки женщин при синдроме Ашермана и восстанавливает ее нормальную гистологическую структуру и функцию [9]. Это связывают со способно-

стью PRP стимулировать рост эндометрия, повышать чувствительность к гормонам и имплантации, улучшать васкуляризацию эндометрия, оказывать противовоспалительное и антибактериальное действие. Несмотря на краткую историю развития этого направления, применение ПОРФТ/PRP рассматривается как наиболее эффективное средство восстановления функции эндометрия для обеспечения имплантации зародыша при проведении процедуры ЭКО [9] и лечения женского бесплодия.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение 2017 года мы провели собственные исследования по оценке способности аутологичной ПОРФТ с целью повышения эффективности процедур ЭКО при бесплодии у женщин с хроническим эндометритом в анамнезе. В исследование было включено 137 пациенток с диагнозом бесплодие, у которых были показания для ЭКО. Исследование проводилось на базе УЗ «Городской клинический родильный дом №2» г.Минска. Критерии включения: пациентки репродуктивного возраста с бесплодием в циклах ЭКО с подтвержденным морфологически хроническим эндометритом в анамнезе. Критерии исключения составили пациентки с низким качеством эмбрионов. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием параметрических и непараметрических методов исследования, в том числе методов описательной статистики, оценки достоверности (критерий Стьюдента; Chi-square,  $\chi^2$ ). Критическое значение уровня значимости принималось равным 5% ( $p=0,05$ ). Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10». Сформированные группы были однородны по возрасту (Chi-square test:  $\chi^2=2,31$ ,  $p=0,128$ ). В группе без применения плазмы и с применением плазмы преобладали пациенты в возрастной группе до 35 лет, удельный вес которых составил 53,5% и 67,0% соответственно. Средний возраст исследуемых составил в группе без применения плазмы 34,4 лет (95% ДИ 32,8-35,9), с применением - 33,0 (95% ДИ 32,2-33,9) (**таблица 1**).

По количеству попыток в двух группах анализ статистических данных не выявил значимых различий. В группе без применения плазмы средний уровень составил 1,6 (1,4 - 1,8), в группе с применением плазмы 1,8 (1,5 - 2,1) (**таблица 2**).

Таблица 1. Возрастные группы пациентов

Возрастные группы (лет)	Группы				Статистическая значимость различия (Chi-square test: $\chi^2$ , p)
	Без применения плазмы (n=43)		Применение плазмы (n=94)		
	Абс.	%	Абс.	%	$\chi^2$ , p
До 35 лет	23	53,5%	63	67,0%	$\chi^2 = 2,31$ , p=0,128
35 лет и старше	20	46,5%	31	33,0%	
Всего	43	100,0%	94	100,0%	
Средний возраст (М, 95% ДИ)	34,4 (32,8-35,9)		33,0 (32,2-33,9)		

Таблица 2. Количество попыток ЭКО у пациентов без применения плазмы и с применением плазмы

Кол-во попыток	Группы				Статистическая значимость различия (Chi-square test: $\chi^2$ , p)
	Без применения плазмы (n=43)		Применение плазмы (n=94)		
	Абс.	%	Абс.	%	
1	24	55,8%	53	56,4%	$\chi^2 = 0,5$ , p>0,05
2	13	30,2%	24	25,5%	
3 и более	6	14,0%	17	18,1%	
Всего	43	100,0%	94	100,0%	
Средний уровень (M, 95% ДИ)	1,6 (1,4-1,8)		1,8 (1,5-2,1)		

В группе пациентов с применением плазмы удельный вес женщин с наступившей беременностью составил 64,9% (61 из 94), в том числе 12,8% - с биохимической и 52,1% с клинической. У 35,1% женщин в группе пациентов с применением плазмы беременность не наступила. Результаты исследования показали, что в группе пациентов без применения плазмы удельный вес женщин с наступившей беременностью составил 32,6% (14 из 43), в том числе 7% - с биохимической и 25,6% с клинической (таблица 3). У 67,4% женщин в группе пациентов без применения плазмы беременность не наступила.

Следует отметить, что удельный вес женщин с наступившей беременностью статистически значимо выше (Chi-square test:  $\chi^2_{\text{да-нет}} = 12,45$ ,  $p = 0,0004$ ) в группе пациентов с применением плазмы, чем в группе пациентов без применения плазмы (32,6%), и соответственно составляет 64,9% (таблица 3).

Анализ наступления беременности в группах пациентов с применением и без применения плазмы в зависимости от метода переноса эмбриона, показал отсутствие статистически значимых разли-

чий (Chi-square test:  $\chi^2_{\text{криопроток-цикл}} = 0,48$ ,  $p = 0,48$ ) (таблица 4).

С использованием криопротоккола беременность наступила в группе пациентов с применением плазмы у 45,9% женщин, без применения плазмы – у 35,7% женщин. При переносе эмбриона в свежем цикле беременность наступила в группе пациентов с применением плазмы у 54,1% женщин, без применения плазмы – у 64,1%.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наши исследования показывают, что использование плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов, воздействует на процессы воспаления и репарации структур эндометрия. Наши клинические наблюдения показывают, что локальное применение аутологичной плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов повышает частоту успешной имплантации эмбриона при проведении процедуры экстракорпорального оплодотворения на 15-25% по сравнению с традиционными протоколами.

Таблица 3. Исходы лечения пациентов без применения плазмы и с применением плазмы.

Исход беременности	Группы				Статистическая значимость различия (Chi-square test: $\chi^2$ , p)
	Без применения плазмы (n=43)		Применение плазмы (n=94)		
	Абс.	%	Абс.	%	
1. Да, в т.ч.	14	32,6%	61	64,9%	$\chi^2_{\text{да-нет}} = 12,45$ , p=0,0004
Биохимическая	3	7,0%	12	12,8%	
Клиническая	11	25,6%	49	52,1%	
2. Нет	29	67,4%	33	35,1%	
<b>Всего</b>	<b>43</b>	<b>100,0%</b>	<b>94</b>	<b>100,0%</b>	

Таблица 4. Исход беременности в зависимости от цикла переноса эмбрионов у пациентов без применения плазмы и с применением плазмы

Метод переноса эмбриона	Группы				Статистическая значимость различия (Chi-square test: $\chi^2$ , p)
	Без применения плазмы (n=43)		Применение плазмы (n=94)		
	Абс.	%	Абс.	%	
1. Да, в т.ч.	14	32,6 %	61	64,9 %	$\chi^2_{\text{да-нет}} = 12,45$ , p=0,0004 $\chi^2_{\text{криопротоккол-цикл}} = 0,48$ p=0,48
Криопротоккол	5	11,6 %	28	29,8 %	
Цикл	9	20,9 %	33	35,1 %	
2. Нет	29	67,4 %	33	35,1 %	
Всего	43	100,0 %	94	100,0 %	

Полученные результаты формируют новое отношение к внедрению в практику методов лечения непосредственно в циклах ЭКО, которые несомненно повышают их эффективность. Простота получения аутоплазмы из периферической крови, отсутствие побочных эффектов, возможность сочетания с препаратами стимуляции, высокая эффективность, применение непосредственно в циклах стимуляции, простота введения дают возможность данной методике претендовать на включение в протоколы ЭКО как метода применения в циклах ЭКО у женщин с хроническими эндометриозами в анамнезе.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Спирина Ю.В., Евтушенко И.Д. Подготовка пациенток, страдающих хроническим эндометритом, к программам вспомогательных репродуктивных технологий//Сибирский медицинский журнал – 2008. – С. 84 – 85.
2. Takebayashi A., Kimura F., Kishi Y., Ishida M., Takahashi A. et al. (2014). The Association between Endometriosis and Chronic Endometritis. PLoS ONE 9(2): e88354. doi:10.1371/journal.pone.0088354.
3. Kitaya K., Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. American Journal of Reproductive Immunology. 2011. Vol. 66. P. 410-415
4. Lessey B.A. Two pathways of progesterone action in the human endometrium: implications for implantation and contraception // Steroids. - 2003. - Vol. 68. - P. 809-815.
5. Effects of autologous platelet-rich plasma on implantation and pregnancy in repeated implantation failure: A pilot study. Leila Nazari, M.D., Saghar Salehpour, M.D., Sedighe Hoseini, M.D., Shahrzad Zadehmodarres, M.D., and Ladan Ajori.
6. Актуальные вопросы диагностики хронического эндометрита. Редактор 2016 г. Акушерство и гинекология, Практическая медицина. Г.О. Кливленд, И.В. Ключаров, Р.А. Дзамуков, В.Н. Цибулькина
7. Pietrzak WS, Eppley BL. Platelet rich plasma: biology and new technology. J Craniofac Surg. 2005;16:1043e54.
8. Marini M.G., Perrini C., Esposti P., Corradetti B., Bizzaro D., Riccaboni P., et al. Effects of platelet-rich plasma in a model of bovine endometrial inflammation in vitro. Reprod Biol Endocrinol. 2016; 14:58–75.
9. Polisseni F, Bambirra E.A., Camargos A.F. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients. Gynecol Obstet Investig. 2003; 55: 205–10.
10. Zadehmodarres S., Salehpour S., Saharkhiz N., Nazari L. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. JBRA Assisted Reproduction. 2017; 21: 54–6.
11. Pietrzak W.S., Eppley B.L. Platelet rich plasma: biology and new technology. J Craniofac Surg. 2005; 16:1043e54.